

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-279397

(43)Date of publication of application : 04.10.1994

(51)Int.Cl.

C07C323/52  
A61K 31/195  
A61K 31/195  
A61K 31/195  
A61K 31/195  
A61K 31/195

(21)Application number : 05-095132

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 31.03.1993

(72)Inventor : SATO YUZURU

SAGARA MIKIO

TOYODA TAKANORI

(54) IMPROVER FOR AMINO ACID-BASED PERIPEHRAL NERVE DISORDER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject chemical useful for preventing, treating and improving peripheral nerve disorder, AIDS, ulcerative colitis, rheumatism, inflammation, etc., composition improving action on nerve transmission rate.scavenging action on radical, comprising a specific cysteine derivative.

CONSTITUTION: A cysteine derivative of the formula

(R1 is H or acetyl; R2 is H, lower alkyl; R3 is H or carboxymethyl) (e.g. N-acetylcysteine) or its

pharmacologically permissible salt as an active

ingredient is mixed with an excipient such as lactose,

corn starch or crystalline cellulose, a binder such as

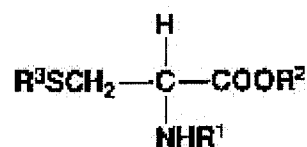
polyvinyl alcohol, methyl cellulose or

hydroxypropylmethyl cellulose, a disintegrator such as

starch or carboxymethyl cellulose, a lubricant such as magnesium stearate or talc and a flavor

such as cocoa powder or menthol and pharmaceutically manufactured to give the objective

improver for amino acidbased peripheral nerve disorder having improving action on nerve transmission rate.scavenging action on radical.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-279397

(43)公開日 平成6年(1994)10月4日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 323/52		7419-4H		
A 6 1 K 31/195	A A P	9283-4C		
	A B D			
	A B G			
	A C J			

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

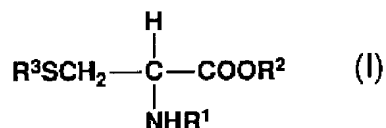
(21)出願番号	特願平5-95132	(71)出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22)出願日	平成5年(1993)3月31日	(72)発明者	佐藤 譲 宮城県仙台市青葉区貝ヶ森4丁目16番8号
		(72)発明者	相良 幹雄 宮城県仙台市青葉区上杉3丁目1番17号
		(72)発明者	豊田 隆謙 宮城県仙台市青葉区中山2丁目14番21号

(54)【発明の名称】 アミノ酸系末梢神経障害改善剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群（エイズ）、潰瘍性大腸炎、クローン病（Crohn 病）、腎症、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤を提供する。

【構成】 下記一般式（I）で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする末梢神経障害改善剤。



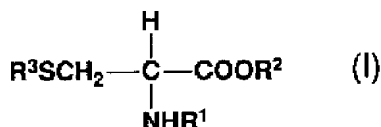
[式中R<sup>1</sup> は水素原子またはアセチル基を、R<sup>2</sup> は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup> は水素原子またはカルボキシメチル基を意味する。]

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I) で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする末梢神経障害改善剤。

【化1】



〔式中R<sup>1</sup> は水素原子またはアセチル基を、R<sup>2</sup> は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup> は水素原子またはカルボキシメチル基を意味する。〕

【請求項2】 化合物(I) がN-アセチルシステインである請求項1記載の末梢神経障害改善剤。

【請求項3】 糖尿病性末梢神経障害改善剤である請求項1または2記載の末梢神経障害改善剤。

【請求項4】 後天性免疫不全症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、腎症、腎炎、リウマチ、炎症からなる群より選ばれた疾患の予防・治療・改善剤である請求項1ないし3記載の末梢神経障害改善剤。

【請求項5】 請求項1記載の化合物(I) またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする神経伝達速度改善作用が有効な疾患の予防・改善・治療剤。

【請求項6】 請求項1記載の化合物(I) またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするラジカルスカベンジ作用が有効な疾患の予防・改善・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群（エイズ）、潰瘍性大腸炎、クローン病（Crohn 病）、腎症、腎炎、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤に関する。

【0002】

【発明の背景】 末梢神経障害（ニューロパシー； neuropathy）は、遺伝、外傷、中毒、炎症、代謝異常、悪性腫瘍、末梢神経腫瘍圧迫などの多彩な原因に基づき、知覚障害、運動障害、筋緊張低下、反射消失、自律神経障害などの症状を呈する疾患である。その頻度は神経内科を受診する患者の中では、脳血管障害に次いで多く、その治療に広く有効な薬剤が求められている。診断にあたっては、自覚症状の訴えに加え、神経学的検査および生化学検査を行って総合的に判断される。その際に神経学的検査としては、末梢神経伝達（伝導）速度、針筋電図、髄液検査、腓腹神経生検などが行われるが、患者に与える苦痛がより少ない非侵襲的検査が望ましく、末梢神経伝達速度が一般的に利用されている。

【0003】 神経伝達速度は、神経の興奮が伝達（伝導）する速度であり、一般的には軸索の太さに比例し加

2

齢と共に低下するが、末梢神経障害においては著しく低下し、診断にあたり重要な指標となる。このため神経伝達速度は神経機能の客観的指標としては最も信頼されており、また末梢神経障害の進行と神経伝達速度の低下も比例すると考えられており、しびれや疼痛等の臨床症状との相関性も報告されている〔ランセットII(Lancet I I), 758-762, 1983.〕。従って末梢神経障害の治療にあたっては、自覚症状の改善に加え、障害度の客観的指標である神経伝達速度の改善が、基本的に必須と考えられている。

【0004】 このような背景から、自覚症状改善作用と神経伝達速度改善作用を合わせ持つ末梢神経障害改善剤が求められてきた。

【0005】

【従来技術】 国内において末梢神経障害改善剤として、現在許可されているのは、メコパラミン（メチルビタミンB<sub>12</sub>）およびエパルレスタット(Epalrestat)の2品のみであり、その薬理効果は、ホルモン・メタボリズム・リサーチ(Horm. Metab. Res.), 20(11), 717-18, 1988. あるいは現代医療, 18(増III), 449-466, 1986. 等にそれぞれ記載されている。

【0006】 一方開発途上にあるものとしてはアルドース還元酵素阻害剤が圧倒的に多い。これは、糖尿病においては高血糖状態が続くことによりブドウ糖から果糖に至るポリオール代謝経路が亢進し、末梢神経組織内にソルビトールが蓄積して神経伝達機能障害が起これと考えられており〔アメリカン・レビュー・オブ・メディスン(Am. Rev. Med.), 26, 521, 1975. など〕、このポリオール代謝経路における律速酵素であるアルドース還元酵素の阻害剤が有効と推定されるためである。上記エパルレスタット以外に具体的には、例えば下記のことを挙げることができる。

(1) パナルレスタット(Panalrestat)〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Br. J. Pharmacol.), 107(4), 939-44, 1992.、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(J. Clin. Invest.), 85(5), 1410-20, 1990. など〕

(2) SNK-860〔メタボリズム・クリニカル・エクスペリメント(Metab. Clin. Exp.), 41(10), 1081-6, 1992. 〕

(3) イミレスタット(Imirestat)〔ディアベトロジー(Diabetologia), 34(6), 397-401, 1991. 〕

(4) ソルビニール(Sorbinil)〔ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(New Eng. J. Med.), 319(9), 548-555.、ディアベトロジー(Diabetologia), 29(3), 168-74, 1986.、ディアベテス(Diabetes), 31(9), 789-94, 1982. など〕

(5) スタチル(Statil)〔糖尿病, 33(6), 485-7, 1990.、メタボリズム・クリニカル・エクスペリメント(Metab., Clin. Exp.), 41(7), 778-82, 1992. など〕

【0007】 アルドース還元酵素阻害剤以外で開発中の

先行技術は少ないが、以下の化合物も挙げることができる。

(1) 4-メチルカテコール [エクスペリメンタル・ニューロロジー(Exp. Neurol.), 115(2), 292-6, 1992.]、

(2) ガングリオシド(Ganglioside) [アーシーブ・インターナショナル・ド・ファーマコダイナミー・エ・ド・セラピー(Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.), 287(2), 211-23, 1987.]

(3) シ克蘭デレート(Cyclandelate), [アクタ・ニューロロジー・スカンジナビア(Acta Neurol. Scand.), 84, 483-486, 1991.] 10

【0008】

【本発明が解決しようとする問題点】前記のように、国内においてはメコバラミン(メチルピタミンB<sub>12</sub>)およびエパルレスタット(Epalrestat)の2品が、末梢神経障害改善剤として許可されているが、メコバラミンの神経伝達速度改善作用は強力な部類とは言えず、自覚症状の改善が中心となる。

【0009】一方エパルレスタットの神経伝達速度改善作用は、統計学的にも臨床上也有意な作用であり有用な薬剤と言えるが、前述のようにその作用機序はアルドース還元酵素阻害に基づくため、糖尿病性を除く他の末梢神経障害に対しては無効である。末梢神経障害において糖尿病性が占める割合は少なくはないが、最初に述べたように、末梢神経障害は、遺伝、外傷、中毒、炎症、代謝異常、悪性腫瘍、末梢神経腫瘍圧迫などの多彩な原因に基づく病態であり、幅広い対象に臨床上的有効性が求められる。従ってエパルレスタットに加え、他の多くの開発中のアルドース還元酵素阻害剤についても、その作用機序から同様に、適応症は糖尿病性末梢神経障害に限定され、広く末梢神経障害すべてに対する有効性を期待することはできない。 20

【0010】また4-メチルカテコールは神経成長因子(NGF)の産生促進剤であるが、構造的に、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン等の神経伝達物質と類似しており、依然として神経伝達物質受容体との親和性を有する。このため神経成長因子の産生促進に基づく神経伝達速度改善作用以外にも、神経興奮作用、心脈管作用などの多くの薬理作用が同時に発現し、医薬品としての臨床応用は非常に難しいと言える。 30

【0011】ガングリオシドはウシの脳から抽出された糖脂質であり、神経細胞の再生・分化・新生に関与し、神経線維の再生促進作用がある。しかし経口投与では吸収されず、静脈内投与では速やかに代謝されるため、投与経路が筋肉内注射に限定され、長期間投与には向かない欠点がある。

【0012】シ克蘭デレートは、脳・末梢血流促進剤として既に許可され臨床応用されている薬剤であるが、血液の流動性(レオロジー)を改善するため、末梢神経に対する血液循環量を増加させ、神経伝達速度改善作用 50

を発現すると期待された。しかし、プラセボ(偽薬)を比較対象とする二重盲検試験を糖尿病患者に実施した結果、その有効性を見出すことはできなかった。[アクタ・ニューロロジー・スカンジナビア(Acta Neurol. Scand.), 84, 483-486, 1991.]

【0013】このように、アルドース還元酵素阻害剤を中心とする、糖尿病性末梢神経障害に限定された末梢神経障害改善剤はあるが、対象を限定されず、他の多くの原因に基づく幅広い末梢神経障害に対しても有効な薬剤はないのが現状である。このため、臨床で有用性の高い医薬品が強く望まれていた。

【0014】

【課題を解決するための手段】N-アセチルシステインは、気道粘液溶解剤(去痰剤)として、これまで長年臨床使用されている化合物であるが、ラジカルスカベンジ作用を有するグルタチオン(Glutathione)の生合成前駆体でもあり、マウスを用いた実験において腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の産生を抑制すること、および糖尿病状態においては生体内のグルタチオン産生が低下することがすでに知られている[セルラー・イムノロジー(Cellular Immunology), 140, 390-399, 1992. など]。従って糖尿病においては腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の産生が亢進していると考えられ、本発明者らは自然発症糖尿病ラットにおいて、内因性腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )の産生が亢進していることを確認し、報告した[クリニカル・イムノロジー・アンド・イムノパソロジー(Clin. Immuno. Immunopathol.), 62, 258, 1992.]。 40

【0015】内因性腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )は、血管内皮増殖作用や逆の血管内皮障害作用等の薬理作用を有しており、糖尿病性合併症を促進すると考えられている。これより糖尿病性細小血管障害や大血管障害などに対する、N-アセチルシステインの有効性が期待されてきた。しかし末梢神経障害に対する有効性はこれまで全く知られていなかった。

【0016】本発明者らは長年N-アセチルシステインの薬理作用について研究を行ってきたが、意外にも本発明化合物(I)は神経伝達速度改善作用も有することを、初めてin vivo 実験で見出し本発明を完成した。本発明にかかるシステイン誘導体(I)は、アルドース還元酵素阻害剤とは作用機序が全く異なるため、幅広い末梢神経障害に対して有効である。 40

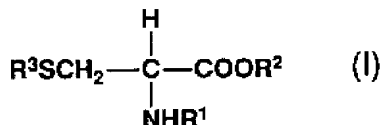
【0017】従って本発明の目的は、臨床的有用性が高く、対象の広い末梢神経障害剤を提供することにある。具体的には一般式(I)で表されるシステイン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする、末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害、後天性免疫不全症候群(エイズ)、潰瘍性大腸炎、クローン病(Crohn病)、腎症、腎炎、リウマチ、炎症などの病変に対する、神経伝達速度改善作用・ラジカルスカベンジ作用に基づく予防・治療・改善剤に関する。

5

【0018】次に本発明にかかるシステイン誘導体は、下記一般式(I)で表される。

【0019】

【化2】



【0020】式中R<sup>1</sup>は水素原子またはアセチル基を、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子またはカルボキシメチル基(-CH<sub>2</sub>COOH)を意味する。

【0021】R<sup>2</sup>における低級アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、アミル基、ヘキシル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基を挙げることができる。

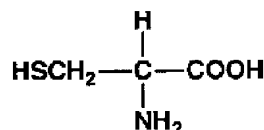
【0022】また本発明にかかるシステイン誘導体は不斉炭素原子を1個有し、それぞれ2種類の光学異性体が存在するが、本発明においては限定されず、D-体またはL-体のいずれでもよく、また両者の混合物であってもよい。

【0023】またこれらの化合物の中でも好ましい化合物の1例としては、下記化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物には限定されない。

【0024】(1) システイン

【0025】

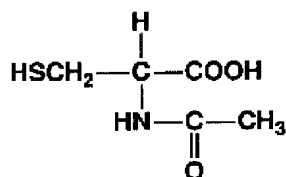
【化3】



【0026】(2) N-アセチルシステイン

【0027】

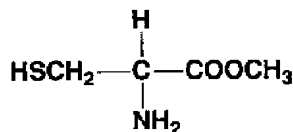
【化4】



【0028】(3) メチルシステイン

【0029】

【化5】

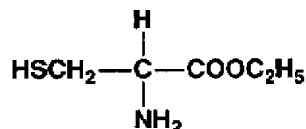


【0030】(4) エチルシステイン

【0031】

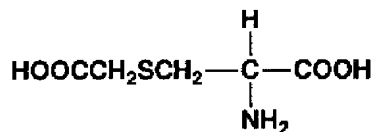
【化6】

6



【0032】(5) カルボキシメチルシステイン

【化7】



【0033】さらに薬理的に許容できる塩とは、本発明化合物と塩を形成可能なものであれば限定されないが、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩、アンモニウム塩、メチルアミン塩、ジエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩などのアミンの付加塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩などの無機酸の付加塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の付加塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩などの有機酸の付加塩などを挙げることができる。

【0034】なお本発明化合物(I)は、医薬、化粧品、食品、化成品、工業原料等として広く市販されており、容易に入手可能である。

【0035】投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤および注射製剤が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

【0036】すなわち経口製剤を製造するには、化合物(I)と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

【0037】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着

色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

【0038】本発明における化合物(I)の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また製剤によっても異なるが、通常成人1日あたり10~4500mgであり、好ましくは50~3000mgであり、さらに好ましくは100~1500mgであり、これを経口または静脈内投与する。

【0039】次に本発明化合物の代表例として、N-アセチル-L-システインおよびエパルレスタットの

N-アセチル-L-システインおよびエパルレスタットの  
静脈内投与した際の急性毒性LD<sub>50</sub> (mg/Kg)

動物種	マウス (ICR系) ♂	ラット (SD系) ♂
N-アセチル-L-システイン	3,800	2,550
エパルレスタット	0.225	0.225

【0043】表から明らかなように、本発明化合物のLD<sub>50</sub>値は静脈内投与での試験結果としては非常に高く、極めて安全性が高いことが明らかである。さらに前述のように、本化合物は気道粘液溶解剤(去痰剤)として、これまで長年臨床使用されている実績があり、重篤な副作用は報告されていない。従って臨床における安全性は、すでに確立した化合物と言える。

【0044】次に本発明を具体的に説明するため、発明の効果として以下に実験例を掲げる。

【0045】

【発明の効果】

【0046】(方法) 6週齢のウイスター(Wistar)/イマイチ雄ラット25匹(体重、約200g)の尾静脈からストレプトゾトシン(60mg/Kg)を投与して糖尿病ラットを作成した。糖尿病ラットを2群[A群(n=13)、C群(n=12)]に分け、また計22匹の対照群も2群[B群(n=11)、D群(n=11)]に分け、A群とB群には本発明化合物の代表例として、N-アセチル-L-システイン(50mg/匹/日)を水に溶解して投与した。2週ごとに体重、血糖値、神経伝達速度を測定し比較した。神経伝達速度は、エーテル麻酔下に左座骨神経を膝窩部および後脛骨神経を外顆部で刺激を与え、誘発筋電図を足底部趾間より導出し、複合筋活動電位(Compound muscle action potential [CAMP])を記録した。これより立ち上がり時間を求め、近位および遠位の距離を潜時の差で除し伝達速度を求めた。表2に各群の構成内容を示す。

【0047】

【表2】

\*セチル-L-システインの急性毒性試験結果を示す。

【0040】

【急性毒性試験】

(方法) 7~8週齢のSlc:SD系ラットおよびICR系マウスをそれぞれ雌雄各5匹用い、静脈内投与による単回投与毒性試験を実施した(媒体;生理食塩水)。

【0041】(結果) LD<sub>50</sub>値(mg/Kg)を下表にまとめる。また比較対照データとして、現在国内において許可されている末梢神経障害改善剤である、エパルレスタットのLD<sub>50</sub>値(mg/Kg)も記載した。

【0042】

【表1】

各投与群の構成一覧表

群	糖尿病	N-アセチル システイン	匹数
A	+	+	13
B	-	+	11
C	+	-	12
D	-	-	11

【0048】(結果)

(1) 神経伝達速度

本実験における、各群の神経伝達速度の経時変化を、図1に示した。

【0049】

【図1】

【0050】本発明化合物の代表例であるN-アセチル-L-システインを投与した群(A群とB群)はコントロール群(D群)と同程度の神経伝達速度を維持しており、N-アセチル-L-システインを投与しなかった糖尿病群(C群)と比較して有意に高かった。図1から、糖尿病ラットにおいて本発明化合物は神経伝達速度の低下を抑制し、末梢神経障害の予防・治療・改善効果を有することが明らかである。

【0051】(2) 血糖値

本実験における、各群の血糖値の経時変化を、図2に示した。

【0052】

【図2】

【0053】図2から明らかなように、糖尿病群(A

群、C群)の血糖値は、非糖尿病群(B群、D群)と比較して有意に高く、本発明化合物の代表例であるN-アセチル-L-システインの投与は血糖値に影響を与えなかった。この結果は本発明化合物が、糖尿病の改善に基づかない別の作用機序により神経伝達速度を改善していることを示唆しており、機序の1つとして、本発明化合物(I)のラジカルスカベンジ作用が関与していることが考えられる。

#### 【0054】(3) 体重

本実験における、各群の体重の経時変化を、図3に示した。

【0055】

#### 【図3】

【0056】図3から明らかなように、N-アセチル-L-システイン投与群は時間と共に体重が増加しており、毒性学的な変化は認められなかった。

【0057】

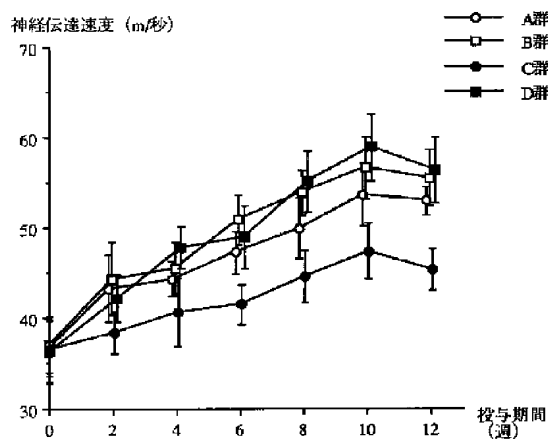
【図面の簡単な説明】

【図1】 各群の神経伝達速度の経時変化を比較した図である。(各群とも、平均±標準偏差で示す)

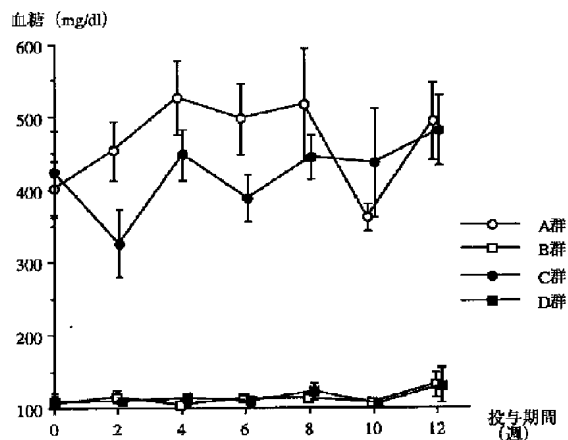
【図2】 各群の血糖値の経時変化を比較した図である。(各群とも、平均±標準偏差で示す)

【図3】 各群の体重の経時変化を示した図である。(各群とも、平均±標準偏差で示す)

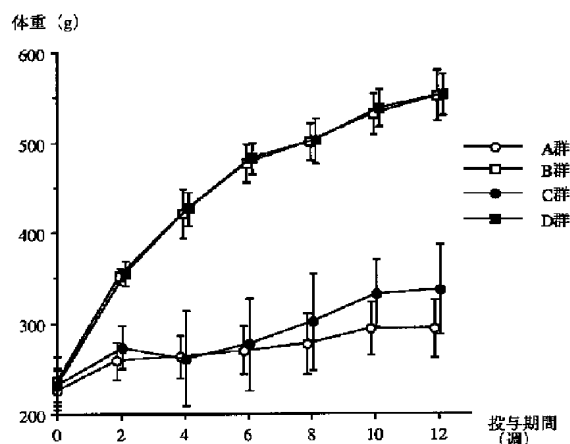
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. 5

A 6 1 K 31/195

識別記号

A C L

庁内整理番号

F I

技術表示箇所